临床研究

连续性血液净化对肺外源ARDS患者肺血管外肺水及呼吸功能的影响

李智博,温德良,刘卫江,熊旭明
广州医科大学附属第二医院重症医学科,广东 广州 510260

摘要:目的 观察连续性血液净化(CBP)对肺外源急性呼吸窘迫综合征(ARDSexp)患者肺血管外肺水及氧合功能的影响。**方法** 回顾性分析广州医科大学附属第二医院重症医学科31例ARDSexp患者的临床资料,根据是否行CBP治疗,为血液净化组(16例)和对照组(15例);记录治疗后血管外肺水指数(EVLWI))、肺毛细血管通透指数(PVPI)及呼吸功能的变化。**结果** 血液净化组死亡率为12.5%,对照组死亡率为33.3%(P<0.05);血液净化组EVLWI、PVPI、PaO_2/FiO_2和呼吸功能改善时间明显早于对照组,效果也优于对照组(P<0.05)。**结论** 早期应用CBP可改善ARDSexp患者肺血管外肺水及通透指数,改善肺氧合功能和顺应性,从而改善预后。
关键词:急性呼吸窘迫综合征血管外肺水;连续性血液净化;血管外肺水

Effects of continuous blood purification on extravascular lung water and respiratory function in patients with extrapulmonary acute respiratory distress syndrome

LI Zhibo, WEN Deliang, LIU Weijiang, XIONG Xuming
Department of Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Abstract: Objective To assess the effects of continuous blood purification (CBP) on extravascular lung water and respiratory function in patients with extrapulmonary acute respiratory distress syndrome (ARDSexp). **Methods** The data of 31 patients with ARDSexp admitted in our department were retrospectively analyzed. Sixteen of the patients received CBP, and the other 15 patients did not (control group). The level of extravascular lung water index (EVLWI), pulmonary vascular permeability index (PVPI), and respiratory function were measured before and after CPB. **Results** The mortality rate was significantly lower in CBP group than in the control group (12.5% *vs* 33.3%, P<0.05). The patients in CPB group showed markedly earlier and significantly greater improvements in EVLWI, PVPI, PaO_2/FiO, and respiratory function than the control patients (P<0.05). **Conclusion** CBP can reduce EVLWI and PVPI, improve pulmonary compliance and oxygenation, and reduce mortality rate in patients with ARDSexp.
Key words: acute respiratory distress syndrome; continuous blood purification; extravaseular lung water

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)根据病因可分为肺外源性ARDS(ARDSexp)和肺内源性ARDS(ARDSp)[1]。病因不同,发病机制和预后也不同,其中ARDSexp主要由脓毒症、严重创伤、休克及大手术等病因所致,炎症介质大量释放所致的全身炎症反应综合征在其发生、发展和转归过程中起了关键的作用[2],早期如何及时清除炎症介质,阻断炎症反应,是减少ARDSexp患者死亡率的关键[3]。血管外肺水指数(EVLWI)和肺毛细血管通透性指数(PVPI)增加是ARDS的重要病理生理基础,EVLWI增加与ARDS严重程度和预后密切相关,有效减轻肺水肿和降低EVLWI是ARDS治疗的重要方向[4-5]。连续性血液净化(CBP)可清除部分炎症介质、理论上可降低肺毛细血管通透性,减轻肺水肿,从而降低EVLWI,改善氧合功能[6]。早期应用CBP对ARDSexp患者EVLWI的影响目前临床研究极少,本研究应用脉搏指示连续心排量测定(PiCCO)技术,观察ARDSexp患者早期应用CBP后肺氧合功能、EVLWI和PVPI的变化,为ARDSexp早期应用血液净化提供临床依据。

收稿日期:2015-02-11
作者简介:李智博,医学硕士,主治医师, E-mail: ninglzb@163.com

1 资料与方法

1.1 对象

2012年6月~2014年12月在广州医科大学第二附属医院重症医学科住院的31例ARDSexp患者,男18例,女13例,年龄31~82(49.8±19.3)岁,所有患者ARDSexp诊断符合2012年ARDS的柏林定义的诊断标准[7]。31例ARDSexp患者具体病因如下:腹腔感染16例,多发,6例,泌尿系感染5例,重症胰腺炎4例。31例ARDSexp患者分为血液净化组(16例)和对照组。血液净化组除了CBP治疗外,其余治疗方案与对照组相同。

1.2 方法

CBP治疗：Seldinger技术在颈内或股静脉置入双腔透析管，采用模式续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)，使用Sweden公司生产的Prismaflex，滤器为AN69膜，置换液本院标准配方，前稀释，流量为1500~2000 mL/h，血流量为150~200 mL/h，超滤量根据病情调整。根据患者有无出血倾向采用普通肝素或枸橼酸抗凝。

1.3 监测指标

1.3.1 PICCO监测　左股动脉置入PiCCO导管(德国Pulsion)，连接PiCCO监护仪，右颈内静脉置入中心静脉导管，连接PiCCO温度探头，持续监测(MAP)、脉搏轮廓连续心排血指数(PCCI)、每搏量指数(SVI)、外周血管阻力指数(SVRI)，采用热稀释法测量心输出量(CI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)。

1.3.2 氧合功能　取动脉血，采用动脉血气分析仪测定肺泡-动脉血氧分压差(PA-aDO_2)和氧合指数(PaO_2/Fi O_2)。

1.3.3 呼吸力学　采用Derger呼吸机，监测呼吸力学的变化。包括气道峰压(PIP)，肺动态顺应性(Cdyn)，气道阻力(Raw)。

1.3.4 病情严重程度评分及预后评价　治疗前及治疗后行APACHEII评分，记录患者生存及死亡情况。

1.4 统计学方法

应用SPSS 14.0统计软件，计量资料以均数±标准差表示，两组间均数比较采用t检验；计数资料用卡方检验，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料和死亡率的比较

两组患者的年龄、性别、APACHEII评分比较。差异无统计学意义(P>0.05)；血液净化组16例患者死亡2例，死亡率为12.5%，对照组15例患者，死亡5例，死亡率为33.3%(表1)。

表1 两组患者临床资料和死亡率的比较

Tab.1 Comparison of clinical data and mortality rate between the two groups

Group	n	Age	Gender (Male/Female)	APACHEII score	Mortality (%)
CBP	16	50.3±17.9	10/6	25.2±4.9	12.5[#]
Control	15	49.1±18.7	8/7	24.3±5.6	33.3

[#]P<0.05 *vs* control group.

2.2 两组患者呼吸功能的比较

血液净化组：血液净化干预12 h后，患者PaO_2/FiO_2较前有所升高，PA-aDO_2逐渐下降，24 h后 PaO_2/FiO_2继续升高，Cdyn也开始升高，PIP下降；对照组：干预12 h后，对照组各项指标无明显变化，24 h后氧合功能有所改善；48 h后氧合功能继续改善，血液净化组氧合改善更为明显(表2)。

2.3 两组患者EVLW和PVPI的比较

与干预前相比较，血液净化组12 h出现EVLW下降，PVPI降低，24 h EVLW继续下降，但48 h后EVLW和PVPI无明显变化；对照组24 h出现EVLW下降和PVPI降低，48 h后继续有所改善，但改善程度慢于血液净化组。治疗过程CI无明显变化(表3)。

3 讨论

我们的研究发现：ARDSexp早期采用CBP治疗，血液净化组患者死亡率为12.5%，对照组死亡率为33.3%，说明早期CBP干预可降低ARDSexp患者死亡率。与国外研究的结果相似[8]，其机制可能为：(1) ARDSexp主要由严重创伤、脓毒症休克等所致，而严重创伤、脓毒症休克均可刺激机体炎症反应，产生并释放大量的肿瘤坏死因子(TNF-α)等炎症介质，TNF-α等再

表2 两组患者呼吸功能的比较

Tab.2 Comparison of respiratory function between the two groups

Parameters	Group	Baseline	Different time after intervention			
			12 h	24 h	48 h	72 h
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	CBP	133.2±24.9	176.9±31.5*[#]	208.1±33.2*[#]	208.1±33.2*[#]	229.4±36.7*[#]
	Control	139.7±29.2.	145.3±27.3	173.8±31.1*	173.4±35.4*	195.5±31.7*
$P_{A-a}DO_2$ (mmHg)	CBP	317.2±43.5	285.3±45.9*[#]	253.4±41.3*[#]	231.2±32.1*[#]	205.2±29.2*[#]
	Control	323.7±47.6	312.4±52.9	284.1±42.5*	259.4±33.7*	237.5±25.7*
Cdyn (mL/cm.H_2O)	CBP	28.3±5.4	29.5±5.8	34.1±6.3*[#]	37.5±6.8*[#]	40.4±6.8*[#]
	Control	27.6±4.9	28.1±5.2	29.4±5.5	33.1±6.2*	34.7±5.4*
PIP (cmH_2O)	CBP	27.9±5.5	27.3±5.7	23.6±4.3*[#]	20.9±3.7*[#]	18.3±2.6*[#]
	Control	28.4±6.3	27.1±5.5	26.3±5.4	23.1±3.2*	21.3±2.9*
Raw (cmH_2O/L/s.)	CBP	14.9±2.3	15.3±3.1	14.2±2.1	13.7±2.3	13.1±2.8
	Control	15.4±2.9	15.7±3.2	14.5±2.5	13.2±2.9	13.5±3.1*

*P<0.05 *vs* pre-intervention; [#]P<0.05 *vs* control group.

表3 两组患者EVLW和PVPI的比较
Tab.3 Comparison of EVLW and PVPI between the two groups

Parameters	Group	Baseline	Different time after intervention			
			12 h	24 h	48 h	72 h
CI ($L/min/m^2$)	CBP	3.1±0.45	3.3±0.52	3.0±0.59	2.9±0.59	3.2±0.52
	Control	3.3±0.53	3.1±0.57	3.2±0.51	3.0±0.45	3.3±0.49
PVPI	CBP	4.0±0.52	3.4±0.48*#	2.6±0.41*#	2.5±0.39*#	2.4±0.33*#
	Control	4.1±0.47	4.0±0.51	3.5±0.47*	3.2±0.51*	3.0±0.49*
EVLW (mL/kg)	CBP	16.9±4.1	12.4±2.4*#	9.2±2.5*#	8.7±2.3*#	8.3±2.1*#
	Control	16.1±3.8	15.4±3.9	13.1±3.2*	11.2±2.4*	10.6±2.6*

*$P<0.05$ *vs* pre-intervention; #$P<0.05$ *vs* control group.

刺激炎症细胞导致白细胞介素6(IL-6)、IL-8等炎症因子大量释放,并相互作用,引起全身炎症反应;(2)ARDSexp的本质可以理解为全身炎症反应在肺的表现,大量的炎性介质经过血循环通过肺脏时,可被吞噬细胞吞噬并滞留于肺,导致肺毛细血管通透性增加,导致ARDS的发生[9-10];(3)连续性血液净化可清除部分炎性介质,减轻全身炎症反应,对于治疗ARDSexp有着较好的理论基础[11]。与国外研究不同的是,本研究纳入病例均为ARDSexp患者,因此显示出更好的疗效。

研究也显示[12],严格的液体管理在ARDS治疗中有重要的意义,血流动力学监测显得非常必要,PICCO能够同时反映患者的心泵功能、前后负荷及EVLWI等指标,对于ARDS精确的液体管理有重要的价值。EVLWI可早期发现肺水肿及评价严重程度,而PVPI可评价肺毛细血管通透性,同时监测EVLWI和PVPI可以客观评价肺毛细血管通透性、判断ARDS的治疗效果,并预测患者的预后[13-14]。

我们的研究进一步发现:血液净化组早期CBP干预后EVLWI和PVPI逐渐降低,肺顺应性和氧合功能明显改善,其疗效优于对照组,国内的研究也证实ARDSexp患者早期应用CBP可降低EVLWI和PVPI,改善氧合功能[15]。其可能机制为[16]:CBP通过滤器的强大对流和吸附作用,可以缓慢、持续、大量、有效地清除体内炎性介质和内毒素,减轻全身炎症反应,从而减轻肺毛细血管的通透性,减轻肺水肿,改善肺顺应性和氧合功能;通过缓慢超滤功能,稳定血流动力学,并可清除大量的肺血管外水分,纠正和减轻肺间质和肺泡水肿,从而改善肺氧合功能和组织氧供;输入大量的低温置换液,可降低患者体温,缓解高热状态,降低CO_2的产生和氧耗;纠正酸碱平衡和水电解质紊乱,减轻液体负荷,便于营养支持。

总之,CBP降低ARDSexp患者炎症介质水平,降低肺血管通透性,减少血管外肺水,提高肺氧合功能,从而改善ARDSexp患者预后。由于本研究病例数尚少,为回顾性分析,对于CBP对ARDSexp作用的疗效和机制尚需行进一步的研究和探讨。

参考文献:

[1] Garcia CS, Pelosi P, Rocco PR. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2008, 20(2): 178-83.
[2] Saguil A, Fargo M. Acute respiratory distress syndrome: diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2012, 85(4): 352-8.
[3] Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, et al. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy[J]. Chest, 2009, 136(6): 1631-43.
[4] Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition[J]. Crit Care, 2013, 17 (4): R132.
[5] Letourneau JL, Pinney J, Phillips CR. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk[J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 847-54.
[6] Matsuda K, Moriguchi T, Oda S, et al. Efficacy of continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Contrib Nephrol, 2010, 166(6): 83-92.
[7] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson B, et al. Acute respiratory distress syndrome the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-33.
[8] Bellomo R, Cass A. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2009, 361(17): 1627-38.
[9] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(10): 1573-82.
[10] Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome[J]. J Intensive Care, 2014, 2(1): 32.
[11] Matuschak GM, Lechner AJ. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment [J]. Mo Med, 2010, 107(4): 252-8.
[12] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury[J]. N Engl J Med, 2006, 354(24): 2564-75.
[13] Perel A. Extravascular lung water and the pulmonary vascular permeability index May improve the definition of ARDS [J]. Crit Care, 2013, 17(1): 108.
[14] 孙丽晓, 高心晶, 李智伯, 等. 血管外肺水指数对急性呼吸窘迫综合征患者预后的评价[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(2): 101-5.
[15] 瞿金龙, 李文放, 林兆奋. 连续性血液净化治疗肺外源性急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(6): 543-6.
[16] 梁雪玲, 蒋崇慧, 陆品端, 等. 连续性血液净化对急性呼吸窘迫综合征患者血流动力学及氧代谢的影响[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30 (6): 1316-7, 1320.

(编辑:孙昌朋)